FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

MODULE DE CARDIOLOGIE

DOCUMENT OFFICIEL DE REFERENCE
DU MODULE DE CARDIOLOGIE

distribué et mis sur site web des étudiants en médecine « la faculté » en mai 2017

Attesté par le Pr D. NIBOUCHE
responsable du module de cardiologie 2015

Ce document pédagogique est destiné aux étudiants de graduation de cardiologie.

LES ANTI-COAGULANTS

Auteur : Mourad BOUKHELOUA

Fonction de l'auteur : Maitre-assistant à la faculté de médecine d'Alger.

Année de réalisation du document : 2017

Objectifs pédagogiques :

De ce cours l'étudiant doit retenir ce qui suit :

1er objectif : Connaitre la définition des anticoagulants.

2ème objectif : Un rappel succinct des phénomènes physiologiques de la coagulation est utile à la compréhension de l'anticoagulation.

3ème objectif : Savoir classer les différents anticoagulants utilisés en pratique clinique par leur mode d'action.

4ème objectif : connaitre les différentes caractéristiques pharmacologiques de l'héparine.

5ème objectif : Connaître les situations cliniques principales de prescription de l'héparine.

6ème objectif : Connaître les principales contre-indications de l'héparine.

7ème objectif : Savoir comment surveiller les traitements anticoagulants par héparine à titre préventif et curatif.

8ème objectif : connaitre les différents effets indésirables de l'héparine.

9ème objectif : connaitre les différentes caractéristiques pharmacologiques, Indications et les principales contre indications des dérivés de l'héparine.

10ème objectif : connaitre la pharmacologie des antivitamines K.

11ème objectif: Connaître les principales indications notamment les trois situations cliniques principales de prescription d'antivitamines K que sont la maladie veineuse thrombo-embolique, la fibrillation atriale et les prothèses valvulaires.

12ème objectif : Savoir comment surveiller les traitements par antivitamines K .

13ème objectif : connaitre différents inhibiteurs directs de la thrombine.

14ème objectif : connaitre les différentes caractéristiques des Inhibiteurs directs du facteur Xa.

1er objectif : connaitre la définition des anticoagulants :

1. DÉFINITION DES ANTICOAGULANTS :

Les anticoagulants sont des médicaments qui ont pour but de « fluidifier » le sang, autrement dit de ralentir la coagulation donc la formation de caillots.
Les anticoagulants sont utilisés dans le traitement et la prévention des thromboses dans les Vaisseaux sanguins (veines ou artères) ou des embolies dans la circulation. [1]

2ème objectif : Un rappel succinct des phénomènes physiologiques de la coagulation est utile à la compréhension de l'anticoagulation.

2. PHYSIOPATHOLOGIE :

2.1 Hémostase primaire et coagulation :

L'Hémostase est l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à l'arrêt du saignement (hémostase primaire et coagulation) et au maintien de la fluidité du sang dans les vaisseaux (contrôle de la coagulation et fibrinolyse).

L'hémostase nécessite l'interaction de 3 composants :
- Les parois de vaisseaux.
- Les plaquettes.
- Des facteurs activateurs / inhibiteurs de l'hémostase qui sont des protéines dissoutes dans le sang.

La Coagulation : c'est la solidification du sang liquide comme mécanisme de protection naturel contre les pertes sanguines. C'est l'arrêt du sang par la formation d'un caillot riche en globules rouges, globule blanc, et plaquettes rassemblées par un réseau de filaments protéiques (fibrine) [2].

Les 2 temps de la coagulation :

2.1.1 Hémostase primaire = formation d'un amas plaquettaire :

Une lésion endothéliale entraîne un contact entre le sous-endothélium et le sang. Dans un 1er temps il y a vasoconstriction (muscle lisse) et ralentissement du débit ce qui permet aux éléments du sang d'entrer en contact avec les éléments du sous-endothélium.

- Adhésion des plaquettes

Les plaquettes, via les glycoprotéines, vont adhérer au niveau du Collagène sous-endothélial exposé et au niveau du facteur de Von Willebrand (vWF).

- Activation plaquettaire

Changement de configuration (augmentation des phospholipides membranaires).
Sécrétion de thromboxane A2, d'ADP et de Sérotonine. Qui activent d'autres plaquettes qui les sécréteront à leur tour… Elles favorisent aussi la vasoconstriction.

- Agrégation plaquettaire

L'expression de la glycoprotéine IIb IIIa permet aux plaquettes de se lier au fibrinogène (liaison inter plaquettaire).

2.1.2 Hémostase secondaire :(cascade de coagulation) = formation du thrombus.

La cascade de coagulation est une cascade de réaction enzymatique impliquant les facteurs de la coagulation et transformant le fibrinogène (FG) en fibrine qui consolide l'amas plaquettaire en thrombus solide.

Les Facteurs de coagulation sont des protéases présentes sous forme de précurseurs inactifs dans le sang qui vont s'activer en cascade.

Il y a 2 voies d'activation de la coagulation :

- La voie intrinsèque : à partir des facteurs circulants

- La voie extrinsèque : à partie du facteur tissulaire libéré lors de la lésion vasculaire

C'est surtout la voie extrinsèque qui initie la coagulation.
Excepté le facteur XIII qui intervient à la fin, tous les facteurs interviennent dans l'ordre inverse de leur numérotation (XII, XI, X, IX…).
Le F.X est le carrefour de ces 2 voies qui aboutissent donc au même résultat : l'activation de la prothrombine (F II) en thrombine par le complexe prothrombinase (F.Xa/Ca^{2+}/F.Va).
La thrombine a 2 effets antagonistes sur la coagulation :

- Effet pro coagulant : Activation du FG en fibrine,
  Activation XIII en XIIIa qui permet la stabilisation,
  Activation V et V III en Va et V IIIa (renforcer la cascade)
  Activation des plaquettes
  Favorise la prolifération et d'adhésivité de diverses cellules.

- Effet anticoagulant : interagis avec la thrombomoduline, ce qui active la protéine C

2.2 Contrôle de la coagulation et fibrinolyse :

La coagulation sanguine et la formation de thrombus doivent être limitées à la zone la plus petite possible. Il faut maintenir l'hémostase locale pour éviter le saignement jusqu'à réparation du vaisseau endommagé, mais sans provoquer de coagulation disséminée ni compromettre l'écoulement du sang dans le vaisseau.
Il y a 2 systèmes de contrôle :

2.2.1 Inhibition de la formation de la fibrine :

- TFP1 (tissue factor pathway inhibitor) : inhibe l'action de FVIIa-FT (pas d'activation FX)
- Anti-thrombine (ATIII) : inhibe IIa (thrombine), et Xa (+++), *et IXa, XIa, XIIa*.
- Système protéine C / protéine S (Vit. K dépendant) : la protéine C inhibe FVa et FVIIIa, action potentialisée par la protéine S.

Lorsque la thrombine est activée, elle interagit avec la thrombomoduline (des cellules endothéliales lésées) formant un complexe qui va activer la protéine C.

2.2.2 Fibrinolyse : c'est le 3ème temps de l'hémostase ; elle permet de dissoudre les caillots intravasculaires par la plasmine.

- La plasminogène (PG) est transformée en plasmine grâce à 2 activateurs du plasminogène :
  - t-PA (activateur tissulaire sécrété par la cellule endothéliale)
  - u-PA (uro-kinase provenant de la pro-urokinase sécrétée par les cellules rénales)
  - La plasmine hydrolyse la fibrine en produit de dégradation de fibrine (PDF), et dégrade aussi le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation.
  - Inhibition de la fibrinolyse pour empêcher l'hémorragie : Inhibiteur endogène du t-PA et u-PA = PAI (inhibiteur des activateurs du PG) Antiplasmine-a2 et macroglobuline α : inhibiteurs de la plasmine.

3ème objectif : Savoir classer les différents anticoagulants utilisés en pratique clinique par leur mode d'action.

On distingue les anticoagulants anciens ou classiques et les nouveaux anticoagulants (NACO) qui ont été mis sur le marché au cours des dernières années. Les grandes classes d'anticoagulants sont :

3. CLASSIFICATION DES ANTICOAGULANTS :

L'héparine et les dérivés de l'héparine (voie injectable) :

- Héparine, intra-veineuse (Héparine®)
- Héparine injectable, sous-cutanée (Calciparine®)
- Héparines de bas poids moléculaire, sous cutanée (Fragmine®, Fraxiparine®, Fraxodi®, Innohep®,Lovenox®)
- Fondaparinux, sous-cutané (Arixtra®)
- Danaparoïde, sous-cutané (Orgaran®)

Anti vitamines K (voie orale) :

- Acénocoumarol (Sintrom®, MiniSintrom®)
- Fluindione (Previscan®)
- Warfarine (Coumadine®)

Les inhibiteurs directs de la thrombine :

Inhibiteurs peptidiques (voie injectable)

- Revasc® (Désirudine)
- Refludan® (Lépirudine)
- Angiox® (Bivalirudine)

Inhibiteur non peptidique

- Pradaxa® (Dabigatran étexilate) : Voie orale

Les Inhibiteurs directs du facteur Xa (voie orale) :

Rivaroxaban (Xarelto®)
Apixaban (Eliquis®)

4ème objectif : connaitre les différentes caractéristiques pharmacologiques de l'héparine.

4. CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES DE L'HÉPARINE.

On distingue deux grands groupes d'héparines :

- Les héparines « non fractionnées », dites héparines standards.
- Les héparines « fractionnées », dites de bas poids moléculaires (HBPM).

Préparation : L'héparine est essentiellement d'origine extractive. Les héparines commerciales sont extraites à partir de la muqueuse intestinale de porc et de poumon de bœuf [3] .

Propriétés pharmacologiques : L' héparine agit uniquement en présence de son cofacteur, l'AT III qui est un inhibiteur physiologique de différents facteurs de la coagulation, les facteurs IIa, IXa et Xa.
L'action anticoagulante des héparines est dose dépendante.

Son mécanisme d'action repose sur :

- L'inhibition du facteur IIa, ou thrombine, qui entraîne la transformation du fibrinogène en fibrine constituant le caillot : on parle d'action anticoagulante.
- L'inhibition du facteur Xa situé en amont de la cascade de la coagulation : on parle alors d'action anti thrombotique.

4-1 LES HÉPARINES NON FRACTIONNÉES OU HNF :

La longueur des chaines des HNF varie de 3 500 à 40 000 daltons. Elles ont à la fois une activité anti IIa et anti Xa.

- L' héparine sodique : administration par voie intraveineuse .
- L' héparine calcique : administration par voie sous-cutanée .

4.1.1 Propriétés pharmacocinétiques :

- **Absorption** : non résorbées par voie digestive, elles sont administrées par voie parentérale (IV ou sous-cutanée).

- **Biodisponibilité :** Quel que soit le mode d'administration, une partie des molécules d'héparine est neutralisée par de nombreux facteurs, dont le facteur 4 plaquettaire, le fibrinogène et le système réticuloendothélial.

- **Distribution :** La distribution des HNF dans l'organisme a lieu dans le compartiment plasmatique. Elles ne franchissent pas la barrière foeto-maternelle et ne passent pas dans le lait.

- **Métabolisme et élimination :** Les HNF sont inactivées par le système réticulo-endothélial du foie puis majoritairement éliminées par captation cellulaire

4-2 LES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRES OU HBPM :

Il existe plusieurs HBPM qui, bien qu'ayant beaucoup de propriétés communes, diffèrent par leurs caractéristiques chimiques, leur activité spécifique et leur demi-vie plasmatique [4].

Tableau 1 : poids et rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa des HBPM

Molécules	Poids moléculaires	Rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa
Daltéparine	4000-6000	2,5
Enoxaparine	3 500-5500	3,5
Nadroparine	4500	3,2
Tinzaparine	4900	1,7

Source tableau 1 : Dollery C. Therapeutic Drugs. Churchill Livingstone edit. 2nd edition.

4.2.1 Propriétés pharmacocinétiques :

- Absorption : non résorbées par voie digestive, elles sont administrées par voie parentérale (IV ou sous-cutanée).

- Biodisponibilité : Contrairement aux HNF, les variabilités intra et inter-individuelles sont faibles .
- Distribution : La distribution a lieu dans le compartiment plasmatique
- Métabolisme et élimination : Le métabolisme a lieu essentiellement au niveau hépatique. L'élimination des HBPM se fait majoritairement par voie rénale sous forme peu ou pas modifier. Il existe donc un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. Seule l'Enoxaparine s'élimine partiellement par voie biliaire [7].

5ème objectif : Connaître les situations cliniques principales de prescription de l'héparine.

5. INDICATIONS :

5.1. Indications et posologies des héparines non fractionnées:

5.1.1. Traitement préventif :
Héparine calcique 150 UI/kg/j en 2 à 3 inj en sous-cutanée (pas d'indication IV).

- Thromboses veineuses profondes
- Circulation extracorporelle
- Hémodialyse

5.1.2. Traitement curatif :
en IV : 50 à 1 00 UI/kg en bolus puis 400 à 6 000 UI/kg/j
en SC : 250 UI/kg en dose de charge puis 500 UI/kg/j en 2 à 3 inj

- Thromboses veineuses profondes
- Embolie pulmonaire
- Accident vasculaire cérébral d'origine embolique
- Syndrome coronaire aigu
- Oblitérations artérielles des membres inférieurs
- Coagulation intravasculaire disséminée

5.2. Indications et posologies des HBPM:

5.2.1. Traitement préventif :
Enoxaparine 2 000 UI et 4 000 UI anti-Xa , une injection/jour en sous-cutanée :

- Thromboses veineuses profondes
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse
- Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie
- Prévention en milieu médical

5.2.2.Traitement curatif :
Enoxaparine 6 000 UI, 8 000 UI et 10 000 UI anti-Xa 2 injections/jour

- Thromboses veineuses profondes Embolie pulmonaires
- Syndrome coronaire aigu

6ème objectif : Connaître les principales contre-indications de l'héparine.

6- CONTREINDICATIONS

6.1. Contre-indications absolues :

6.1.1. Pour un traitement préventif ou curatif et pour toutes héparines :

- Hypersensibilité à l'héparine
- Antécédents de thrombopénie (TIH) de type II
- Maladies hématologiques constitutionnelles
- Lésion organique susceptible de saigner
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase
- Hémorragie intracérébrale
- Enfants de moins de trois ans

6.1.2. Pour un traitement curatif, pour les HBPM :

- Insuffisance rénale sévère
- Anesthésie péridurale ou rachianesthésie

6.2. Contre indications relatives :

6.2.1. Pour un traitement curatif, pour toutes les héparines :

- Accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aigüe
- Endocardite infectieuse aigüe
- Hypertension artérielle non contrôlée

6.2.2. Pour un traitement curatif, pour les HBPM :

- Insuffisance rénale légère à modérée

6.3. Situations particulières :

6.3.1. Héparines, grossesse et allaitement :

Les héparines ne franchissent pas la barrière foetoplacentaire et ne passent pas dans le lait. L'utilisation des HNF est possible pendant la grossesse et l'allaitement. Toutefois une prudence particulière s'impose en raison des risques hémorragiques, particulièrement au moment de l'accouchement (traitement est interrompu 12 à 24 heures avant l'accouchement et repris 12 heures après) [5] [6].

6.3.2. Héparines et insuffisance rénale :

Les HNF ne sont que très faiblement éliminées par le rein. Leur utilisation est donc possible chez les insuffisants rénaux.
En revanche, l'élimination des HBPM est majoritairement rénale, il y a donc un risque d' accumulation de substances actives en cas d'insuffisance rénale.

7ème objectif : Savoir comment surveiller les traitements anticoagulants par héparine à titre préventif et curatif.

7- SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

7.4 Le temps de céphaline + activateur ou TCA:

Cet examen d'hémostase permet d'évaluer l'efficacité du traitement par héparine en explorant la voie intrinsèque de la coagulation utilisée pour la surveillance des HNF.
Le TCA s'exprime par rapport à un plasma témoin normal.
Lors d'un traitement par héparine, le TCA doit être compris entre 1 .5 et 3 fois le temps du témoin soit lorsque le traitement par héparine se fait par voie intraveineuse, la mesure du TCA se réalise 4 à 6 heures après le bolus initial. Tandis que pour un traitement par voie sous-cutanée, la mesure se fait au milieu de deux injections.

7.5 Mesure de l'activité anti -Xa ou héparinémie :

La mesure de l'activité anti Xa est surtout utilisée pour la surveillance des HBPM. Lors d'une utilisation des HBPM en traitement préventif, mais également au cours de l'hémodialyse, la mesure de l'activité anti Xa n'est généralement pas nécessaire.
En revanche lors d'un traitement curatif par HBPM et dans certaines situations cliniques associées à un risque de surdosage (sujet âgé, insuffisance rénale légère à modérée, poids extrêmes et en présence d'une hémorragie inexpliquée), cette surveillance s'avère nécessaire, voire indispensable.

7.6 La numération plaquettaire (FNS):

En raison du risque de thrombopénie, la surveillance des plaquettes est indispensable.
Une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement est nécessaire pour une bonne interprétation des résultats.
Il faudra poursuivre la surveillance plaquettaire pendant le traitement à raison de deux numérations par semaine afin de détecter une éventuelle anomalie. On préconise généralement une numération à J 5 et J IO.
Si un traitement prolongé s'avère nécessaire (ex : grossesse), le rythme de contrôle sera de deux fois par semaine le premier mois de traitement puis il sera porté à une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement.

8ème objectif : connaitre les différents effets indésirables de l'héparine.

8- EFFETS INDÉSIRABLES :

8.1 Les hémorragies : allant de simples épistaxis ou gingivorragies à des manifestations de types hématomes, hémorragies digestives ou intracrâniennes, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

8.2 Les thrombopénies : Il existe deux types de thrombopénies induites par l'héparine (TIH). [8]

8.2.1 La TIH de type 1 :

due à un effet agrégant direct de l'héparine sur les plaquettes (non immune et dose dépendante). Elle apparaît dès l'induction du traitement (délai inférieur à 5 jours) elle est peu grave et demeure asymptomatique. Elle ne nécessite pas l' arrêt de l'héparinothérapie.

8.2.2 La TIH de type 2 : (dite retardée)

C'est une complication relativement fréquente d'un traitement par héparine. Mais serait moindres avec les HBPM .La TIH de type II est une réaction immunologique indépendante de la dose d'héparine administrée, les plaquettes recouvertes d'anticorps sont phagocytées par les macrophages, entraînant une thrombopénie. Les complexes antigène-anticorps entrainent une activation plaquettaire et des microparticules procoagulantes qui vont former de la thrombine aboutissant ainsi a une thrombose.

Elle survient classiquement entre le 5ème et le 15ème jour du traitement ; elle est potentiellement grave et peut aller jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital. Elle impose l'arrêt immédiat de l'héparinothérapie [9].

8.3 Les thrombocytoses : exceptionnelle par mégacaryocytopoïèse.

8.4 Réactions cutanées: rare allant de l'érythème a la nécrose cutané

8-5 L'ostéoporose :Le mécanisme n'est pas clairement déterminé [10,11,12].

9ème objectif : connaitre les différentes caractéristiques pharmacologiques, Indications et les principales contre indications des dérivés de l'héparine.

9- CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES, INDICATIONS ET LES PRINCIPALES CONTRE-INDICATIONS DES DÉRIVES DE L'HÉPARINE

9-1 Fondaparinux :

Le fondaparinux est un inhibiteur sélectif du facteur Xa , sous forme injectable par voie sous-cutanée. Le fondaparinux est un petit polysaccharide (pentasaccharide) synthétique dérivé de la portion de l'héparine se liant à l'antithrombine [13].

9.1.1 Indications :

- Prévention des évènements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique, chirurgie abdominale, patients alités, néoplasie.
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires aiguës
- Syndromes coronaires aigus chez les patients pour lesquels une prise en charge pour une stratégie invasive en urgence n'est pas indiquée.

9.1.2 Contre indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Endocardite bactérienne aiguë
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)

9-2 Le danaparoïde sodique :

Proche des héparines, possède une très haute affinité pour l'AT III.
Le danaparoïde sodique est principalement éliminé par voie rénale et le foie n'intervient pas dans son métabolisme.

10ème objectif : connaitre les différentes caractéristiques pharmacologiques des ANTIVITAMINES K (AVK).

10- ANTIVITAMINES K :

Il existe deux groupes d'AVK : les coumariniques et les dérivés de l'indanedione.

DCI	Spécialités pharmacologiques	Temps de demi-vie (h)	Durée d'action (j)
Dérivée coumariniques • ACENOCOUMAROL • WARFARINE	 SINTROM® COUMADINE®	 8 - 9 35 - 45	 2 - 3 3 - 5
Dérivée de l'indiane-dione • FLUINDIONE®	PREVISCAN®	30	3 - 4

Tableau 2 : Demi-vie d'élimination, durée et délai d'action des AVK [14]. Source : Sollier C, Cambus JP, Mahé T, Drouet L.Conduite pratique d'un traitement par AVK. 2005 ; 1 27 : 1 702-7.

10.1 Structure :

Les antivitamines K (AVK) ont une structure chimique proche de celle de la vitamine K.

10.2 Mécanisme d'action :

De par leur analogie structurale avec la vitamine K, les AVK inhibent par compétition la carboxylation post ribosomal de certaines protéines de la coagulation II, VII, IX et X et des protéines anticoagulantes C et S .
L'action anticoagulante n'est pas immédiate, car les AVK n'agissent qu'au niveau de la formation des facteurs vitamines K-dépendants. En effet ils n'ont aucune action sur les facteurs déjà présents.

10.3 Pharmacocinétique :

10.3.1 Absorption : L'absorption gastro-intestinale des AVK est soumise à de fortes variations inter-individuelles

10.3.2 Biodisponibilité : les AVK se fixent fortement aux protéines (98%), principalement à l'albumine. Seule la fraction libre est active et métabolisée.

10.3.3 Métabolisme et élimination : Les AVK ont un métabolisme hépatique , L'élimination se fait par voie urinaire. Une faible partie est éliminée par voie biliaire

11ème objectif : Connaître les principales indications notamment les trois situations cliniques principales de prescription d'antivitamines K que sont la maladie veineuse thrombo-embolique, la fibrillation atriale et les prothèses valvulaires.

11- INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

11.4 Indications :

- Prévention maladie thrombo-embolique
- Prothèses valvulaires, valvulopathies
- Relais de l'héparinothérapie
- Prévention des thromboses sur cathéter (faibles doses)
- Certains syndromes coronariens aigus

11.5 Contre-indications :

11.5.1 Contre-indications absolues :

- Hypersensibilité à la molécule
- Allaitement, pour la fluindione
- Insuffisance hépatique sévère, quel que soit l'AVK
- 1er trimestre de la grossesse, quel que soit l'AVK

11.5.2 Contre-indications relatives :

- Risques hémorragiques tels que : lésions organiques susceptibles de saigner,intervention chirurgicale récente, ulcère gastro- duodénal récent ou en évolution,varices oesophagiennes, HTA maligne et accident vasculaire cérébral
- Insuffisance rénale sévère
- 2ème et 3ème trimestre de la grossesse

11.6 Grossesse et anti-vitamines K :

Les AVK sont absolument contre-indiqués lors du 1er trimestre et leur utilisation au cours du 2ème et du 3ème trimestre reste réservée aux cas où l'héparine ne peut être utilisée.
il existe un risque malformatif propre aux AVK appelé «embryopathie aux AVK» lorsque l'exposition a lieu entre la 6ème et la 9ème semaine d'aménorrhée.

12ème objectif : Savoir comment surveiller les traitements par antivitamines K .

12- SURVEILLANCE DES ANTIVITAMINES K

12.1 Surveillance du traitement :

doit permettre de déterminer la posologie optimale pour chaque patient afin d'obtenir une efficacité anticoagulante

12.1.1 Le temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP)

12.1.2 INR : De nombreux facteurs peuvent influencer le TQ, et en particulier les caractéristiques du réactif utilisé : la thromboplastine. C'est pourquoi un index de sensibilité appelé International Sensitivity Index (ISI) a été défini pour chaque thromboplastine. $INR = (TQ\ patient\ /\ TQ\ témoin)^{ISI}$

Le contrôle de l 'INR doit être effectué :

- Tous les jours à pattir du 3ème ou 4ème jour de l'instauration du traitement jusqu'à obtention de l' équilibre
- Puis 2 à 3 fois par semaine pendant les 2 premières semaines
- Puis, au minimum, une fois par mois.

12.2 Modalités du relais héparines - AVK :

Le délai d'action des AVK étant long, les héparines sont prescrites en première intention afin d'obtenir une activité antithrombotique rapide.Le traitement par AVK est alors débuté en même temps que l 'héparine. L'héparine est maintenue à posologie identique jusqu'à l'obtention d'un INR supérieure ou égale à 2, lors de deux contrôles successifs à au moins 24h d'intervalle.
La surveillance biologique durant le relais associe le TCA et l'INR lorsqu'il s'agit d'HNF.Tandis que pour les HBPM, elle se résume à l'INR. De plus la surveillance de la numération plaquettaire doit se faire deux fois par semaine, tant que le patient est traité par héparine [14].

12.3 Effets indésirables :

- Hémorragies.
- Manifestations allergiques.
- Diarrhées associées ou non à une stéatorrhée
- Arthralgies isolées
- Alopécie
- Nécrose cutanée (déficit congénital en protéine C ou S) .

13ème objectif : connaitre différents inhibiteurs directs de la thrombine.

13- INHIBITEURS DIRECTS DE LA THROMBINE.

13.1 Les inhibiteurs peptidiques ; les dérivés de l'hirudine :

Actuellement, 3 molécules recombinantes, obtenues par génie génétique, sont disponibles. Il s'agit de la lépirudine, la bivalirudine et la désirudine.
On parle d'inhibition « directe », car elle est indépendante de l'AT III.
Les hirudines inhibent la thrombine libre, mais également la thrombine au sein d'un thrombus constitué, contrairement aux héparines qui n'agissent que sur la thrombine libre [15,16,17].

- Désirudine (Revasc®) : IV (2 inj / jour)
- Lépirudine (Refludan®) : IV (bolus ou perfusion).
- Bivalirudine (Angiox®) : IV (bolus)

Contre-indications identiques à celles des héparines.

13.2 Les inhibiteurs non peptidiques :

Le **DABIGATRAN** est un inhibiteur direct **compétitif et réversible** de la thrombine administrée par voie orale**.**
Le dabigatran étexilate est une pro drogue inactive. Après administration, il est rapidement absorbé et converti en dabigatran par hydrolyse, catalysée par une estérase présente dans le plasma et dans le foie.

- Ne nécessite pas de surveillance biologique.
- Il est principalement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée.
- Diminution de dose en cas d'insuffisance rénale et chez les personnes âgées (>75 ans).
-

14ème objectif : connaitre les différentes caractéristiques des Inhibiteurs directs du facteur Xa.

14- INHIBITEURS DIRECTS DU FACTEUR Xa

14.1 Le rivaroxaban : est un inhibiteur direct (sans l'intermédiaire de l'AT III), compétitif, réversible et spécifique du facteur Xa. Représente une alternative à l'anti-vitamine K (AVK).

- Sont indiqués dans la prévention des événements thromboemboliques veineux post intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou, prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire, Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récidives [18].

- Aucune surveillance des paramètres de la coagulation n'est recommandée pendant le traitement [19].

- L'élimination se fait par voie rénale et par voie fécale.

- Contre indiqué chez la femme enceinte et en cas d'allaitement, insuffisance rénale sévère et insuffisance hépatique.

15- Références Bibliographiques :

[1]. Amandine P LAZIAT-DECOURCELLE. Les anticoagulants : mise au point en 2009

[2]. Boneu B, Casenave JP. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la coagulation. Boehringer Ingelheim edit. 2ème édition révisée. 1 997 : 2 8 1 pages.
[3]. Mc Lean J.The discovery of heparin.Circulation 1 959; 1 9 : 75-8.3

[4]. Dollery C. Therapeutic Drugs. Churchill Livingstone edit. 2nd edition.

[5]. Edinburgh. 1 999. Pieper PG, Balci A, Van Dij k AP. Pregnancy in

[6]. women with prostetic heart valves. Netherlands Heart Journal 2008; 1 6: 406- 1 1 .Velut JG, Boubli L, Lheureux G, D'Ercole C, Harlé JR, Bagnères D, Frances Y.Héparines de bas poids moléculaires chez la femme enceinte étude rétrospective de 1 1 9 observations. Presse Med 200 1 ; 30 : 63 5 .
Velut JG, Boubli L, Lheureux G, D'Ercole C, Harlé JR, Bagnères D, Frances

[7]. Héparines de bas poids moléculaires chez la femme enceinte : étude rétrospective de 1 1 9 observations. Presse Med 200 1 ; 30 : 63 5 .

[8]. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Robert RS, Gent M, Kelton JG.Heparin induced thrombocytopenia in patients with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin.NEJM1995.332:1330-5.

[9]. Aouizerate P, Guizard M.Prise en charge des thrombocytopénies induites par 1 'héparine. Therapie 2002 ; 57 : 577-88.

[10]. Camou F, Viallard JF, Caubet 0, Pellegrin JL.La thrombocytose: un effet secondaire méconnu de l 'héparinothérapie. Presse Med 2006 ; 35 : 58-60.

[11]. Camou F, Viallard JF, Caubet 0, Pellegrin JL.La thrombocytose: un effet secondaire méconnu de l'héparinothérapie.Presse Med 2006;35:58-60.

[12]. Gallais V, Bredoux H, Rancourt MF, Dallot A, Salama 1, Laroche L. Toxidermie à l'héparine. Presse Med 1 996 ;25 : 1 040.

[13]. Bounameaux H, Vogel 1. Les nouveaux anticoagulants. Schweiz Med Forum 2005 ; 5 : 1 1 43 -6.

[14]. Sollier C, Cambus JP, Mahé T, Drouet L.Conduite pratique d'un traitement par AVK. Le Concours Médical 2005 ; 1 27 : 1 702-7.

[15]. Di Nisio M, Middeldor S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med 2005 ; 3 5 3 : 1 028-3 8.

[16]. Levesque H. L'histoire des traitements anticoagulants. Rev Med Interne 2004; 25:315-7.

[17]. Schorderet M. Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Frison-Roche edit. 3èmc édition. Paris. 1 998.

[18]. Afssaps www.afssaps.fr. 25 Mai 2016.

[19]. HAS www.has-sante.fr. Consulté le 24 Mai 2016.